



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND  
MARKENAMT

# Offenlegungsschrift

⑯ DE 101 63 256 A 1

⑯ Int. Cl.<sup>7</sup>:

**C 01 G 9/02**

C 08 K 3/22

A 61 K 7/40

⑯ Aktenzeichen: 101 63 256.8

⑯ Anmeldetag: 21. 12. 2001

⑯ Offenlegungstag: 10. 7. 2003

⑯ Anmelder:

Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE; SusTech  
GmbH & Co. KG, 64287 Darmstadt, DE

⑯ Erfinder:

Kliß, Rainer, 64354 Reinheim, DE; Elsäßer, Ralf,  
64285 Darmstadt, DE; Heller, Melita, 40591  
Düsseldorf, DE; Umbreit, Christian, 40589  
Düsseldorf, DE; Hahn, Horst, 64342  
Seeheim-Jugenheim, DE; Kropf, Christian, 40597  
Düsseldorf, DE

⑯ Entgegenhaltungen:

Lin, Xueling, Yang, Zhizhong: "Preparation of  
surface modified nanostructured ZnO and its  
photo-  
absorption characteristics" in Wuli Huaxue Xue  
bao (2000), 16(8), 746-748, (als Abstr.);  
International Cosmetics Ingredient Dictionary and  
Handbook, Eighth Edition 2000, Vol. 1, Stichwort  
"Ethylhexeth-3 Carboxylic Acid";

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid zur Herstellung nanopartikulärer Dispersionen

⑯ Oberflächenmodifiziertes nanopartikuläres Zinkoxid,  
das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Oberflächenmo-  
difikation eine Beschichtung mit einer Oligo- oder Poly-  
ethylenglycolsäure umfasst.

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein oberflächenmodifiziertes nanoskaliges Zinkoxid, wobei die Oberflächenmodifikation eine Beschichtung mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure umfaßt. Dieses oberflächenmodifizierte Zinkoxid zeichnet sich dadurch aus, daß es in einem flüssigen Medium stabile Dispersionen bildet. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenmodifiziertem Zinkoxid sowie ein Verfahren zur Herstellung von nanoskaligen Zinkoxiddispersionen. Derartige Zinkoxide oder Zinkoxiddispersionen können unterschiedliche technische Verwendung finden wie z. B. den Einsatz in kosmetischen Rezepturen, als UV-Schutz oder als antimikrobieller Wirkstoff.

[0002] Bekannt ist die Herstellung von Zinkoxid durch trockene und nasse Verfahren. Die klassische Methode der Verbrennung von Zink, die als trockenes Verfahren bekannt ist (z. B. Gmelin Band 32, 8. Aufl., Ergänzungsband, S. 772 ff.), erzeugt aggregierte Partikel mit einer breiten Größenverteilung. Zwar ist es grundsätzlich möglich, durch Mahlverfahren Teilchengrößen im Submikrometerbereich herzustellen, doch aufgrund der zu geringen erzielbaren Scherkräfte sind aus solchen Pulvern Dispersionen mit mittleren Teilchengrößen im unteren Nanometerbereich nicht erzielbar. Besonders feinteiliges Zinkoxid wird vor allem naßchemisch durch Fällungsprozesse hergestellt. Die Fällung in wässriger Lösung liefert in der Regel hydroxid- und/oder carbonathaltige Materialien, die thermisch zu Zinkoxid umgesetzt werden müssen. Die thermische Nachbehandlung wirkt sich dabei auf die Feinteiligkeit negativ aus, da die Partikel dabei Sinterprozessen unterworfen sind, die zur Bildung mikrometergroßer Aggregate führen, die durch Mahlung nur unvollständig auf die Primärpartikel heruntergebrochen werden können.

[0003] Nanopartikuläre Metalloxide können beispielsweise durch das Mikroemulsionsverfahren erhalten werden. Bei diesem Verfahren wird eine Lösung eines Metallalkoxids zu einer Wasser-in-Öl-Mikroemulsion getropft. In den inversen Micellen der Mikroemulsion, deren Größe im Nanometerbereich liegt, findet dann die Hydrolyse der Alkoxide zum nanopartikulären Metalloxid statt. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen insbesondere darin, daß die Metallalkoxide teure Ausgangsstoffe darstellen, daß zusätzlich Emulgatoren verwendet werden müssen und daß die Herstellung der Emulsionen mit Tröpfchengrößen im Nanometerbereich einen aufwendigen Verfahrensschritt darstellt.

[0004] In der DE 199 07 704 wird ein nanoskaliges über eine Fällungsreaktion hergestelltes Zinkoxid beschrieben. Hierbei wird das nanoskalige Zinkoxid ausgehend von einer Zinkacetatlösung über eine alkalische Fällung hergestellt. Das abzentrifugierte Zinkoxid kann durch Zugabe von Methylenchlorid zu einem Sol redispergiert werden. Die so hergestellten Zinkoxiddispersionen haben den Nachteil, daß sie aufgrund fehlender Oberflächenmodifizierung keine gute Langzeitstabilität besitzen. Ebenfalls aufgrund der fehlenden Oberflächenmodifizierung beschränkt sich die Herstellung von Zinkoxiddispersionen auf nicht mit Wasser mischbare Dispergierungsmittel. In der Beschreibung wird weiterhin noch die Möglichkeit zur Herstellung von kolloiddispersem Fällungszinkoxid erwähnt, bei dem ein Diol-Polyol-Wasser-Gemisch unter Verwendung von Oberflächenmodifikatoren, wie beispielsweise Triethanolamin, eingesetzt wird. In der WO 00/50503, die die Priorität dieser deutschen Anmeldung in Anspruch nimmt, wird ein Beispiel hierzu formuliert, wobei eine Mischung dieser Komponenten in einem Verhältnis Ethylenglycol : Wasser : Triethanolamin im Gewichtsverhältnis 2 : 1 : 0,55 eingesetzt wird. Diese Mi-

schung weist aufgrund des hohen Anteils an nicht wässrigen Komponenten deutliche Nachteile gegenüber den reinen wässrigen Dispersionen auf. Darüber hinaus werden die Zinkoxidpartikel hierbei nicht mit einer permanenten Oberflächenbeschichtung ausgestattet.

[0005] In der WO 00/50503 werden Zinkoxide, die nanoskalige Zinkoxidpartikel mit einem Partikeldurchmesser von  $\leq 15$  nm enthalten und die Solen redispersierbar sind, beschrieben. Hierbei werden die durch basische Hydrolyse einer Zinkverbindung in Alkohol oder in einem Alkohol/Wassergemisch hergestellten Fällungen durch Zugabe von Dichlormethan oder Chloroform redispersiert. Nachteilig ist hierbei, dass in Wasser oder in wässrigen Dispergierungsmitteln keine stabilen Dispersionen erhalten werden.

[0006] In der Veröffentlichung aus Chem. Mater "Synthesis and Characterization of Poly(vinylpyrrolidone)-Modified Zinc Oxide Nanoparticles, Lin Guo and Shihe Yang, 2000, 12" werden Wurtzit Zinkoxidnanopartikel mit Polyvinylpyrrolidon oberflächenbeschichtet. Der Nachteil hierbei ist, daß mit Polyvinylpyrrolidon beschichtete Zinkoxidpartikel nicht in Wasser redispersierbar sind.

[0007] In der WO 93/21127 wird ein Verfahren zur Herstellung oberflächenmodifizierter nanoskaliger keramischer Pulver beschrieben. Hierbei wird ein nanoskaliges keramisches Pulver durch Aufbringen einer niedrigmolekularen organischen Verbindung, beispielsweise Propionsäure, oberflächenmodifiziert. Dieses Verfahren kann nicht zur Oberflächenmodifizierung von Zinkoxid eingesetzt werden, da die Modifizierungsreaktionen in wässriger Lösung durchgeführt werden und Zinkoxid sich in wässrigen organischen Säuren auflöst. Daher läßt sich dieses Verfahren nicht zur Herstellung von Zinkoxiddispersionen anwenden; darüber hinaus ist Zinkoxid in dieser Anmeldung auch nicht als mögliches Ausgangsmaterial für nanoskalige keramische Pulver genannt.

[0008] Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein nanoskaliges Zinkoxid bereitzustellen, das die Herstellung stabiler nanopartikulärer Dispersionen in Wasser oder polaren organischen Lösemitteln erlaubt. Um einen Einsatz in beispielsweise kosmetischen Rezepturen in technischem Maßstab realisieren zu können, ist es hierzu notwendig, von kommerziell verfügbaren, kostengünstigen Edukten für die Herstellung auszugehen, wobei das Herstellungsverfahren im weiteren eine leichte Abtrennung von Nebenprodukten ermöglichen soll. Eine irreversible Aggregation der Partikel soll nach Möglichkeit vermieden werden, damit ein aufwendiger Mahlprozeß vermieden werden kann.

[0009] Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß durch eine Oberflächenmodifikation von Zinkoxid mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure, eine Langzeitstabilität von Dispersionen des oberflächenmodifizierten Zinkoxids erreicht werden kann.

[0010] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein oberflächenmodifiziertes nanopartikuläres Zinkoxid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die Oberflächenmodifikation eine Beschichtung mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure umfaßt.

[0011] Überraschenderweise bildet dieses oberflächenmodifizierte nanopartikuläre Zinkoxid in einem flüssigen Medium langzeitstabile Dispersionen. Für die Herstellung des Oberflächenmodifizierten Zinkoxids kann frei erhältliches Zinkoxidpulver eingesetzt werden, wobei die primäre Kristallitgröße im nanopartikulären Bereich liegen muß. Hierunter sind Teilchen zu verstehen, die einen volumengewichteten mittleren Kristallitdurchmesser von weniger als 1000 nm aufweisen, insbesondere Teilchen, die einen Durchmesser von weniger als 500 nm aufweisen. Die volu-

mengewichtete mittlere Kristallitgröße ist mit Röntgenbeugungsverfahren, insbesondere über eine Scherrer-Analyse bestimmbar. Das Verfahren ist beispielsweise beschrieben in: C. E. Krill, R. Birringer: "Measuring average grain sizes in nanocrystalline materials", Phil. Mag. A 77, S. 621 (1998). Demnach kann die volumengewichtete mittlere Kristallitgröße D bestimmt werden durch den Zusammenhang

$$D = K\lambda/\beta_i \cos\theta.$$

[0012] Dabei ist  $\lambda$  die Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung,  $\beta$  ist die volle Breite auf halber Höhe des Reflexes an der Beugungsposition  $2\theta$ . K ist eine Konstante der Größenordnung 1, deren genauer Wert von der Kristallform abhängt. Man kann diese Unbestimmtheit von K vermeiden, indem man die Linienverbreiterung als integrale Weite  $\beta_i$  bestimmt, wobei  $\beta_i$  definiert ist als die Fläche unter dem Röntgenbeugungsreflex, geteilt durch dessen maximaler Intensität  $I_0$ :

$$\beta_i = \frac{1}{I_0} \int_{2\theta_1}^{2\theta_2} I(2\theta) d(2\theta)$$

[0013] Dabei sind die Größen  $2\theta_1$  und  $2\theta_2$  die minimale und maximale Winkelposition des Bragg-Reflexes auf der  $2\theta$ -Achse.  $I(2\theta)$  ist die gemessene Intensität des Reflexes als Funktion von  $2\theta$ . Unter Verwendung von diesem Zusammenhang ergibt sich als Gleichung zur Bestimmung der volumengewichteten mittleren Kristallitgröße D:

$$D = \lambda/\beta_i \cos\theta$$

[0014] Dieses Zinkoxid kann direkt mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure oberflächenmodifiziert werden, oder zunächst einem Aktivierungsschritt unterzogen werden. Die Oberflächenaktivierung des Zinkoxids kann beispielsweise durch Versetzen mit einer stark verdünnten Säure oder Base erfolgen. Besonders gut geeignet ist die Verwendung von amorphen oder kristallinen Zinkoxiden, die über ein elektrochemisches Verfahren, das in der WO 00/14302 beschrieben ist, erhalten wird. Bei diesem Verfahren werden Metalle anodisch aufgelöst und an der Kathodenseite als Metalloxide ausgefällt. Ermöglicht wird dies durch die Verwendung organischer Elektrolyte mit einem geringen Wassergehalt unter gleichzeitigem Zusatz von Leitsalzen. Beim Einsatz dieser Zinkoxide hat es sich als besonders vorteilhaft herausgestellt, wenn die Zinkoxide vor der Oberflächenmodifizierung nicht getrocknet werden, sondern als Zinkoxid-Suspension eingesetzt werden.

[0015] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenmodifiziertem nanopartikulärem Zinkoxid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß unbehandeltes Zinkoxid in einem polaren Lösemittel suspendiert wird, danach mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure versetzt und erhitzt wird und das polare Lösemittel entfernt wird. In diesem polaren organischen Lösemittel kann auch Wasser in einem beliebigen Mischungsverhältnis enthalten sein.

[0016] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Zinkoxiddispersionen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß oberflächenmodifiziertes Zinkoxid in Wasser, in ein organisches Lösemittel oder in eine Mischung aus einem organischen Lösemittel und Wasser eingebracht und durch ein geeignetes Verfahren dispergiert wird.

[0017] Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Zinkoxiddispersionen, die nach dem oben angegebenen erfin-

dungsgemäßen Verfahren hergestellt sind und die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Dispersionen einen Gehalt an dispergiertem Zinkoxid von 0,001 bis 50% aufweisen.

[0018] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein kosmetisches Mittel, das ein erfundungsgemäß oberflächenbeschichtetes Zinkoxid oder eine Zinkoxiddispersion enthält.

[0019] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von oberflächenmodifiziertem Zinkoxid oder Zinkoxiddispersionen, die nach dem erfundungsgemäßen Verfahren hergestellt sind:

- zum UV-Schutz
- als antimikrobieller Wirkstoff

[0020] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oberflächenmodifizierte Zinkoxid in einem flüssigen Medium redispersierbar und bildet stabile Dispersionen. Dies ist besonders vorteilhaft, weil die aus dem erfundungsgemäßen Zinkoxid hergestellten Dispersionen vor der Weiterverarbeitung nicht erneut dispersiert werden müssen, sondern direkt verarbeitet werden können.

[0021] Nach einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oberflächenmodifizierte Zinkoxid in polaren organischen Lösemitteln redispersierbar und bildet stabile Dispersionen. Dies ist besonders vorteilhaft, da hierdurch eine gleichmäßige Einarbeitung beispielsweise in Kunststoffe oder Folien möglich ist.

[0022] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das oberflächenmodifizierte Zinkoxid in Wasser redispersierbar und bildet dort stabile Dispersionen. Dies ist besonders vorteilhaft, da sich hierdurch die Möglichkeit eröffnet, das erfundungsgemäße Material beispielsweise in kosmetischen Rezepturen einzusetzen, wobei der Verzicht auf organische Lösungsmittel einen großen Vorteil darstellt. Denkbar sind auch Mischungen von Wasser und polaren organischen Lösemitteln.

[0023] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung entspricht die zur Oberflächenmodifizierung des Zinkoxids Oligo- oder Polyethylenglycolsäure der allgemeinen Form  $R-\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , wobei  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 40 ist. Dies ist besonders vorteilhaft, da durch den Einsatz einer Verbindung dieses Typs einerseits eine Redispersierbarkeit in polaren organischen Lösemitteln sowie in Wasser ermöglicht wird, jedoch andererseits nicht wie beim Einsatz von ansonsten für diesen Zweck eingesetzten Fettsäuren die nanopartikulären Zinkoxide aufgelöst werden.

[0024] Nach einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Rest R ausgewählt aus H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7$  und  $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . Dies ist besonders vorteilhaft, da bei der Wahl dieser Substituenten einerseits das Oberflächenmodifikationsmittel gut auf der Oberfläche des nanopartikulären Zinkoxids haftet und andererseits durch die sterischen und elektrostatischen Eigenschaften besonders gleichmäßige Oberflächenmodifikationen liefern.

[0025] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfaßt die Oberflächenmodifizierung des Zinkoxids eine Oligo- bzw. Polyethylenglycol-Di-Essigsäure der allgemeinen Formel  $\text{HOOC}-\text{CH}_2-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , wobei  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 40 ist. Der Einsatz von Verbindungen dieses Typs ist besonders vorteilhaft, da hierdurch einerseits eine feste Bindung an das nanopartikuläre Zinkoxid erreicht wird und andererseits eine gute Redispersierbarkeit in polaren organi-

schen Lösemitteln sowie in Wasser gewährleistet ist. Ein weiterer Vorteil dieser Verbindungskategorie ist, daß viele Vertreter der Oligo- bzw. Polyethylenlycol-Di-Essigsäure in kosmetischen Rezepturen eingesetzt werden können, da sie keine Toxizität aufweisen und bereits zugelassen sind. [0026] Nach einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Oberfläche der Zinkoxidpartikel mit Polyethylenlycoldisäure600 modifiziert. Dies ist besonders vorteilhaft, weil Polyethylenlycoldisäure600 (mit  $n = 11$  in der allgemeinen Formel HOOC-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH) für kosmetische Zwecke bereits zugelassen ist und außerdem von diesem Mittel bereits eine verhältnismäßig Geringe Menge ausreicht, um eine gute Redispergierbarkeit des modifizierten Zinkoxids zu erreichen.

[0027] Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Oberfläche der Zinkoxidpartikel mit 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure modifiziert. Der Einsatz dieser Substanz zur Oberflächenmodifizierung von nanopartikulärem Zinkoxid ist daher besonders vorteilhaft, weil diese Substanz einerseits sehr preisgünstig ist und des weiteren eine sehr gute Oberflächenadhäsion aufweist.

[0028] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besitzen die oberflächenmodifizierten Zinkoxidpartikel einen Durchmesser von 1 bis 200 nm. Dies ist besonders vorteilhaft, da innerhalb dieser Größenverteilung eine gute Redispergierbarkeit gewährleistet ist.

[0029] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weisen die Zinkoxidnanopartikel einen Durchmesser von 2 bis 50 nm, ganz besonders bevorzugt 3 bis 10 nm auf. Dieser Größenbereich ist besonders vorteilhaft, da nach Redispergierung von solchen Zinkoxidnanopartikeln die entstehenden Dispersionen transparent sind und somit beispielsweise bei Zugabe zu kosmetischen Rezepturen die Farbgebung nicht beeinflussen. Darüber hinaus ergibt sich hierdurch auch die Möglichkeit zum Einsatz in transparenten Folien. Wenn die Zinkoxiddispersionen als UV-Absorber eingesetzt werden sollen, ist es ratsam, Partikel mit einem Durchmesser von mehr als 5 nm einzusetzen, da unterhalb dieser Grenze eine Verschiebung der Absorptionskante in den kurzweligen Bereich erfolgt (L. Brus, J. Phys., Chem. (1986), 90, 2555–2560).

[0030] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von oberflächenmodifiziertem Zinkoxid, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man das unbehandelte Zinkoxid in einem polaren Lösemittel suspendiert, danach mit einer Oligo- oder Polyethylenlycolsäure zur Oberflächenmodifizierung versetzt und erhitzt und anschließend das polare Lösemittel entfernt. Unter einem polaren Lösemittel sind hierbei sowohl polare organische Lösemittel, sowie Wasser und ebenfalls Mischungen aus organischem polaren Lösemittel und Wasser in beliebigen Verhältnissen zu verstehen. Zur Oberflächenmodifizierung geeignete Oligo- oder Polyethylenlycolsäuren besitzen die allgemeine Form R-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH, wobei  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 40 ist und R ausgewählt ist aus H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> und CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Besonders gut geeignet sind hierbei Oligo- bzw. Polyethylenlycol-Di-Essigsäuren der allgemeinen Formel HOOC-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH, wobei  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 40 ist. Ein ebenfalls bevorzugtes Oberflächenmodifizierungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure. Der Vorteil dieses erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, daß als Produkt oberflächenmodifizierte

Zinkoxide erhalten werden, die in einem flüssigen Medium sehr gut redispergierbar sind und stabile Dispersionen liefern.

[0031] Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Lösemittel durch Verdampfen unter Normaldruck oder Unterdruck, durch Ausfrieren, Gefriertrocknen, Abfiltrieren und anschließendem Trocknen oder Trocknen bei erhöhter Temperatur bei Normaldruck oder bevorzugt bei vermindertem Druck entfernt. Dies ist besonders vorteilhaft, da hierdurch das Verfahren einerseits beschleunigt wird und andererseits ein schonender Umgang mit dem oberflächenmodifizierten, nanopartikulären Zinkoxid gewährleistet ist, sowie eine Möglichkeit der Lösemittelrückgewinnung gegeben wird.

[0032] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Zinkoxiddispersionen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein erfindungsgemäß oberflächenmodifiziertes Zinkoxid in Wasser, in ein organisches Lösemittel oder in eine Mischung aus einem organischen Lösemittel und Wasser einbringt und durch ein geeignetes Verfahren dispergiert. Hierzu geeignete Verfahren können sein Röhren, Schütteln, Ultraschallbehandlung, Erwärmen und/oder Einsatz kommerzieller Dispergierapparate wie Ultra-Turrax, Dissolver, Perlühle.

[0033] Nach einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Zinkoxiddispersionen wird ein organisches Lösemittel mit einem Dipolmoment  $\geq 0,35 \mu\text{D}$  eingesetzt. Dies ist besonders vorteilhaft, da durch die Wahl eines Dispergierungsmittels mit einem solchen Dipolmoment einerseits die Langzeitstabilität der Dispersionen gewährleistet ist und andererseits hierdurch Zinkoxiddispersionen hergestellt werden, die sich beispielsweise zum Einsatz in Kunststoffen eignen.

[0034] Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung Zinkoxiddispersionen ist das organische Lösemittel ausgewählt oder eine Mischung aus Methanol, n-Propanol, i-Propanol, Aceton, Diethylether, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Trichlormethan, Ethanol, Ethylacetat, Isobutylacetat und/oder Toluol. Dies ist besonders vorteilhaft, da durch dieses Verfahren Zinkoxiddispersionen in Flüssigkeiten unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften hergestellt werden können, wodurch sich ein breites Anwendungsspektrum für weitere Verwendungen dieser Zinkoxiddispersionen ergibt. Als relevante physikalische Eigenschaften des Lösemittels kommen die Wassermischbarkeit, Protizität/Aprotizität, Dipolmoment, Siedetemperatur oder Schmelzpunkt in Frage.

[0035] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Zinkoxiddispersionen, die nach einem oben angegebenen Verfahren hergestellt wurden und die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Dispersionen einen Gehalt an dispergiertem Zinkoxid von 0,001 bis 50% aufweisen. Dies ist besonders vorteilhaft, da hierdurch Zinkoxiddispersionen mit einem breiten Konzentrationsbereich bereitgestellt werden und somit für diverse Einsatzzwecke geeignet sind.

[0036] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zinkoxiddispersionen haben die Dispersionen einen Gehalt an dispergiertem Zinkoxid von 0,1

bis 10%, besonders bevorzugt 1 bis 5%. Dispersionen mit einem solchen Gehalt an Zinkoxid haben den besonderen Vorteil, daß sie selbst bei widrigen äußeren Umständen stabil bleiben und es nicht zu einem Ausfallen des dispergierten Oxides kommt. Widrige Umstände sind in diesem Zusammenhang Umgebungstemperaturen in einem Bereich von mehr als  $\pm 10^\circ\text{C}$  Abweichung von der Raumtemperatur oder mechanische Belastungen wie Vibrationen oder Röhren.

[0037] Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfundungsgemäßen Zinkoxiddispersionen zeichnet sich dadurch aus, daß die Dispersionen weitestgehend transparent sind. Dies ist besonders vorteilhaft, da hierdurch die Zinkoxiddispersionen bei der Einarbeitung in andere Produkte wie z. B. Kunststoffformteile keinen Einfluß auf die Farbgebung nehmen. Insbesondere können die Zinkoxiddispersionen in Folien eingesetzt werden, da sie die Transparanz dieser Folien ebenfalls nicht beeinträchtigen.

[0038] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein kosmetisches Mittel, das ein erfundungsgemäß oberflächenmodifiziertes Zinkoxid oder eine Zinkoxiddispersion enthält. Dies ist besonders vorteilhaft, da aufgrund der feinen Verteilung der Zinkoxidpartikel diese ihre hautberuhigende Wirkung effektiver entfalten können. Hierzu wurde ein Vergleichsversuch (Beispiel 3) im Vergleich mit handelsüblichen hautberuhigenden Mitteln durchgeführt. Hierbei zeigt sich deutlich die verbesserte Wirkung im Vergleich zu üblichen hautberuhigenden Wirkstoffen.

[0039] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von erfundungsgemäß oberflächenmodifiziertem Zinkoxid oder Zinkoxiddispersionen zum UV-Schutz. Dies ist besonders vorteilhaft, da aufgrund der Feinteiligkeit des oberflächenmodifizierten Zinkoxids und der guten Verteilung eine besonders hohe UV-Absorption erreicht wird.

[0040] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von erfundungsgemäß oberflächenmodifiziertem Zinkoxid oder Zinkoxiddispersionen als antimikrobieller Wirkstoff. Die Verwendung dieser Partikel ist für diesen Einsatzzweck besonders vorteilhaft, da aufgrund der Feinteiligkeit der Partikel und der daraus resultierenden großen Oberfläche, die antimikrobielle Wirkung stark verbessert ist und andererseits aufgrund der guten Dispergiereigenschaften des Materials das Zinkoxid in fein verteilter Form vorliegt. Somit kann das Zinkoxid problemlos in verschiedenen Darreichungsformen eingesetzt werden wie beispielsweise Cremes, Hautmilch, Lotionen oder Tonics.

[0041] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein pharmazeutisches Mittel, das ein oberflächenmodifiziertes Zinkoxid oder eine Zinkoxiddispersion enthält. Dieses pharmazeutische Mittel weist sich dadurch aus, daß aufgrund der Feinteiligkeit der Partikel die pharmazeutische Wirksamkeit stark erhöht ist. Dies wird aus den Ergebnissen von Beispiel 3, sowie den Abb. 1 und 2 deutlich. Darüber hinaus besitzt das erfundungsgemäße pharmazeutische Mittel den Vorteil, daß aufgrund der bereits oben beschriebenen guten Langzeitstabilität der Zinkoxiddispersionen auf den Zusatz von Stabilisatoren verzichtet werden kann, die eine Entmischung verhindern. Somit wird zusätzlich die Verträglichkeit des pharmazeutischen Mittels erhöht.

### Beispiel 1

[0042] In einem 250 ml Rundkolben werden 6,2 g ZnO in 80 ml THF suspendiert. Zu dieser Dispersion werden 1,5 g Polyethylenglycoldisäure600 (Aldrich Prod. Nr. 40,703-8, Ch. Nr. 24441-030), gelöst in 40 ml THF, getropft. Danach

wird die Mischung 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das THF abdekantiert. Der Feststoff wird einmal mit 100 ml THF versetzt und 15 Minuten gerührt. Das THF wird erneut abdekantiert und das modifizierte ZnO im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene oberflächenmodifizierte ZnO kann ohne Nachbehandlung in Wasser dispergiert werden.

[0043] Nach Bestimmung der Partikelgrößenverteilung mittels dynamischer Lichtstreuung sind 95% der Partikel kleiner als 50 nm und die volumengemittelte Partikelgröße liegt bei 27 nm.

### Beispiel 2

[0044] In einem 500 ml Dreihalskolben werden 3,5 g (0,043 mol) ZnO in 100 ml THF suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 2 g 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Fluka Art. Nr. 64732, Ch. Nr. RB13802) in 30 ml THF gegeben. Die Reaktionslösung wird zum Sieden erhitzt und 1 Std. bei der Temperatur gehalten. In dieser Zeit bildet sich eine nur wenig trübe Dispersion. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der resultierende Feststoff wird in 100 ml Wasser dispergiert und die überschüssige Säure durch Dialyse abgetrennt.

[0045] Nach dem Abdestillieren des Wassers unter verminderter Druck, wird der erhaltene Feststoff im Vakuum getrocknet.

[0046] Das so erhaltene, modifizierte ZnO kann in Wasser und außerdem im Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Toluol ohne Nachbehandlung auf Primärpartikelgröße dispergiert werden.

[0047] Nach der Bestimmung der Partikelgrößenverteilung über XRD sind 90% der Partikel kleiner als 22 nm und die mittlere volumengewichtete Partikelgröße liegt bei etwa 14 nm.

### Beispiel 3

[0048] Bei diesem Vergleichsversuch wurde die hautberuhigende Wirkung der erfundungsgemäß oberflächenmodifizierten Zinkoxidpartikel-/dispersionen im Vergleich mit anderen hautberuhigenden Wirkstoffen untersucht. Hierzu wurden folgende Substanzen eingesetzt:

1. Mit Polyethylenglykol-di-essigsäure oberflächenmodifiziertes Zinkoxid, in 0,5%iger Dispersion in Wasser;
2. Mit Polyethylenglykol-di-essigsäure oberflächenmodifiziertes Zinkoxid, 2%ige Dispersion in Wasser;
3. Ohne Hautreizung – gespült mit Wasser
4. Mit SDS-Reizung – gespült mit Wasser
5. Mit SDS-Reizung – mit einer Cortison-Salbe behandelt
6. D-Pantenol, 0,5%ig
7. D-Pantenol, 2%ig
8. Zinkoxiddispersion nach DE 199 07 704, 0,5%ig
9. Zinkoxid nach DE 199 07 704, 2%ig
10. Lösemittel aus (8) und (9) gemäß DE 199 07 704: Ethylenglycol/Wasser/Triethanolamin

[0049] Die oben genannten Rezepturen 1 und 2 entsprechen den erfundungsgemäß Zinkoxiddispersionen. Diese Rezepturen wurden hinsichtlich ihrer hautberuhigenden Wirkung in-vitro an einem Epidermismodell getestet und mit der Wirkung von D-Pantenol in zwei verschiedenen Konzentrationen (Rezepturen 6 und 7), sowie mit einer gemäß DE 199 07 704 hergestellten Zinkoxiddispersion (Re-

zepturen 8 und 9) verglichen.

[0050] Als Epidermismodell wurde das 3-dimensionale Modell EPIDERM® (Firma Martek, USA) verwendet. Die Modelle wurden zur Auslösung einer Hautreizung mit einem Tensid (0,16% SDS = Natrium-Dodecyl-Sulfat) über eine 1 Std. inkubiert. Nach Abspülen des SDS erfolgte eine Behandlung mit den Prüfsubstanzen. Als interne Positivkontrolle wurde Cortisoncreme mitgeführt, welches entsprechend nach SDS-Reizung aufgetragen wurde. Für die Tensidkontrolle wurden die Modelle nach SDS-Schädigung mit Aqua demin. bzw. Lösungsmittel anstelle der Prüfsubstanzen behandelt, für die Negativkontrolle erfolgte die Behandlung lediglich mit Aqua demin. anstelle von Tensid- bzw. Prüfsubstanz. Es erfolgte eine weitere Inkubationszeit von 20 Std., nach der die Vitalität der Modelle im MTT-Test (Journal of immunological Methods, 65 (1983) 55–63) überprüft und die Ausschüttung des Entzündungsmediators IL-1 $\alpha$  mittels ELISA (Enzyme linked immuno sorbent assay) bestimmt wurde. Die Ergebnisse sind in Abb. 1 dargestellt. Hierbei bedeutet eine hohe Ausschüttung an Interleukin-1 $\alpha$  eine geringe Reduzierung der Hautreizung und eine niedrige Ausschüttung eine gute hautberuhigende Wirkung. In diesem Vergleichstest zeigen die erfindungsgemäßen Zinkoxiddispersionen eine sehr gute hautberuhigende Wirkung. Rezepturen 8 und 9 liefern keine verlässlichen Ergebnisse bezüglich ihrer hautberuhigenden Wirkung, da das in der Beschreibung der DE 199 07 704 angegebene Lösungsmittel bereits zu einer starken Schädigung der Zellen im Hautmodell führte. Dies kann aus Abb. 2 entnommen werden, die die Ergebnisse der Vitalitätsbestimmung gemäß MTT-Test zusammenfaßt.

#### Patentansprüche

1. Oberflächenmodifiziertes nanopartikuläres Zinkoxid, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Oberflächenmodifikation eine Beschichtung mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure umfaßt. 35

2. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Zinkoxid in einem flüssigen Medium redispersierbar ist und stabile Dispersionen bildet. 40

3. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Zinkoxid in polaren organischen Lösemitteln redispersierbar ist und stabile Dispersionen bildet. 45

4. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenmodifizierte Zinkoxid in Wasser redispersierbar ist und stabile Dispersionen bildet. 50

5. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oligo- oder Polyethylenglycolsäure der allgemeinen Form R-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH entspricht, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 40 ist. 55

6. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R einem Rest entspricht, ausgewählt aus H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> und CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. 60

7. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche mit einer Oligo- bzw. Polyethylenglycol-di-essigsäure der allgemeinen Formel HOOC-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH modifiziert ist und n einer ganzen Zahl von 0 bis 40 entspricht. 65

8. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche der

Zinkoxidpartikel mit Polyethylenglycoldisäure600 modifiziert ist.

9. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberfläche mit 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure modifiziert ist.

10. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zinkoxid-Primärteilchen einen Durchmesser von 1–200 nm besitzen.

11. Oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zinkoxid-Primärteilchen einen Durchmesser von 2–50 nm, insbesondere 3–10 nm, aufweisen.

12. Verfahren zur Herstellung von oberflächenmodifiziertem nanopartikulärem Zinkoxid, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) unbeschichtetes Zinkoxid in einem polaren Lösemittel suspendiert wird,
- b) danach mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure nach einem der Ansprüche 4 bis 9 versetzt und erhitzt wird und
- c) das polare Lösemittel entfernt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß beim Verfahrensschritt b) das dispergierte unbeschichtete Zinkoxid mit einer Oligo- oder Polyethylenglycolsäure der allgemeinen Form R-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-CH<sub>2</sub>-COOH, insbesondere mit 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure versetzt und erhitzt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösemittel durch Verdampfen unter Normaldruck oder Unterdruck, durch Ausfrieren, Gefriertrocknen, Abfiltrieren und anschließendem Trocknen oder Trocknen bei erhöhter Temperatur bei Normaldruck oder bevorzugt bei verminderter Druck entfernt wird.

15. Verfahren zur Herstellung von Zinkoxiddispersionen, dadurch gekennzeichnet, daß oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in Wasser, in ein organisches Lösemittel oder in eine Mischung aus einem organischen Lösemittel und Wasser eingebracht und durch ein geeignetes Verfahren dispergiert wird.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösemittel ein Dipolmoment größer als 0,35  $\mu$ D besitzt.

17. Verfahren nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösemittel ausgewählt ist, oder eine Mischung ist aus Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Aceton, Diethylether, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid, Trichlormethan Ethanol, Ethylacetat, Isobutylacetat und/oder Toluol.

18. Zinkoxiddispersion, hergestellt nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion einen Gehalt an dispergiertem Zinkoxid von 0,001 bis 50% aufweist.

19. Zinkoxiddispersion nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion einen Gehalt an dispergiertem Zinkoxid von 0,1 bis 10%, insbesondere 1 bis 5% aufweist.

20. Zinkoxiddispersion nach einem der Ansprüche 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion weitestgehend transparent ist.

21. Kosmetisches Mittel, enthaltend ein oberflächenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eine Zinkoxiddispersion nach einem der An-

sprüche 18 bis 20.

22. Verwendung von oberflächenmodifiziertem Zink-  
oxid nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder Zink-  
oxiddispersionen nach einem der Ansprüche 18 bis 20  
zum UV-Schutz.

5

23. Verwendung von oberflächenmodifiziertem Zink-  
oxid nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder Zink-  
oxiddispersionen nach einem der Ansprüche 18 bis 20  
als antimikrobieller Wirkstoff.

24. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend ein oberflä-  
chenmodifiziertes Zinkoxid nach einem der Ansprüche  
1 bis 11 oder eine Zinkoxiddispersion nach einem der  
Ansprüche 18 bis 20.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

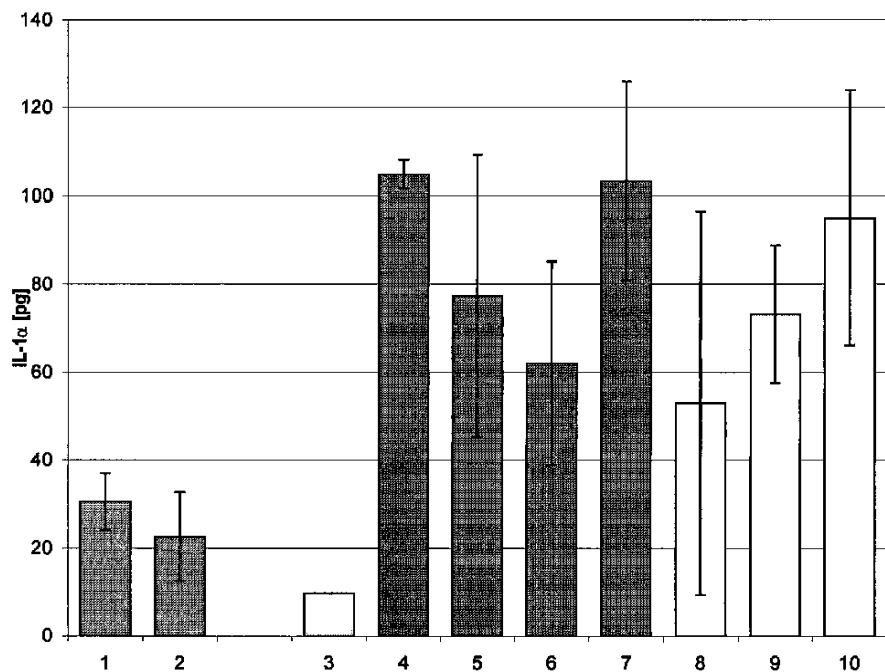
45

50

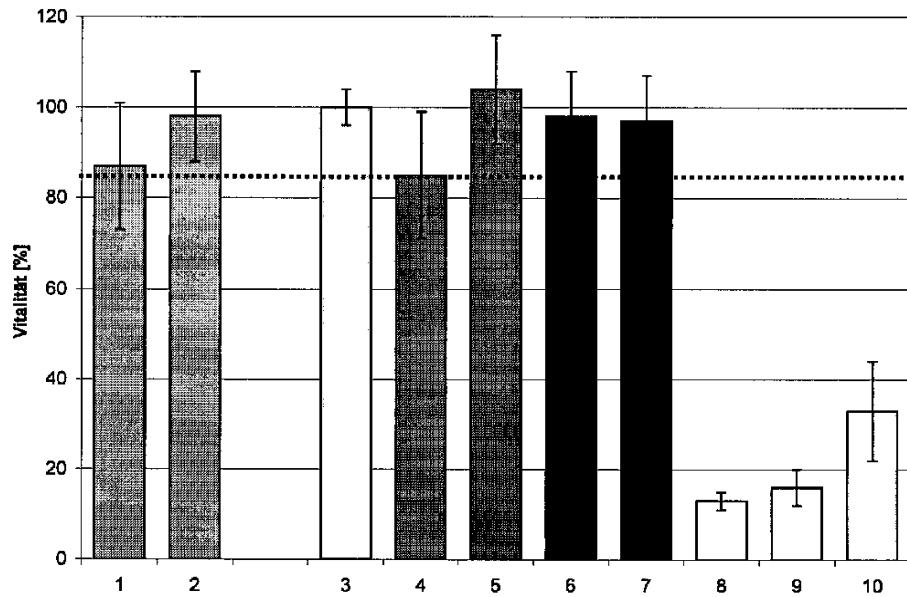
55

60

65



**Abb. 1:** Interleukin-1 $\alpha$ -Ausschüttung der Epidermiskulturen nach 1-stündiger Vorschädigung mit SDS 0,16% und anschließender 20stündiger Inkubation mit den Prüfsubstanzen.



**Abb. 2:** Vitalität der Hautkulturen nach 1stündiger Vorschädigung mit SDS 0,16% und anschließender 20stündiger Inkubation mit den Prüfsubstanzen (bezogen auf die Negativkontrolle Aqua/Aqua=100%).